



TITLE:

性腺機能低下症候群治療中に認めた前立腺癌の1例

AUTHOR(S):

砂田, 拓郎; 羽間, 悠祐; 池内, 亮介; 船田, 哲; 増田, 憲彦; 吉川, 武志; 吉田, 徹; 旗谷, 雄二; 小松, 弥郷; 清川, 岳彦

CITATION:

砂田, 拓郎 ...[et al]. 性腺機能低下症候群治療中に認めた前立腺癌の1例. 泌尿器科紀要 2018, 64(12): 501-504

ISSUE DATE:

2018-12-31

URL:

https://doi.org/10.14989/ActaUrolJap_64_12_501

RIGHT:

許諾条件により本文は2020/01/01に公開

性腺機能低下症候群治療中に認めた前立腺癌の1例

砂田 拓郎¹, 羽間 悠祐¹, 池内 亮介¹, 船田 哲¹
増田 憲彦¹, 吉川 武志¹, 吉田 徹¹, 簗谷 雄二²
小松 弥郷², 清川 岳彦¹

¹京都市立病院泌尿器科, ²京都市立病院内分泌内科

PROSTATE CANCER DIAGNOSED DURING ANDROGEN REPLACEMENT THERAPY FOR LATE-ONSET HYPOGONADISM TREATMENT: A CASE REPORT

Takuro SUNADA¹, Yusuke HAMA¹, Ryosuke IKEUCHI¹, Satoshi FUNADA¹,
Norihiko MASUDA¹, Takeshi YOSHIKAWA¹, Toru YOSHIDA¹, Yuji HATAYA²,
Yasato KOMATSU² and Takehiko SEGAWA¹

¹The Department of Urology, Kyoto City Hospital

²The Department of Endocrinology, Kyoto City Hospital

We report a 60-year-old man with prostate cancer diagnosed during androgen replacement therapy (ART) for late onset hypogonadism after surgery for pituitary adenoma. He was referred to the department of urology since prostate specific antigen values were elevated after 6 months of ART. After the diagnosis of prostate cancer, ART was discontinued, and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy with pelvic lymphadenectomy was performed. Pathological examination revealed Gleason score 4 + 5 prostate adenocarcinoma with seminal vesicle invasion and lymph node metastasis (pT3bN1). He has stayed biochemically and radiologically disease-free 33 months postoperatively.

(Hinyokika Kiyo 64: 501-504, 2018 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_64_12_501)

Key words: Late-onset hypogonadism syndrome, Radical prostatectomy, Androgen replacement therapy

緒 言

性腺機能低下症候群はアンドロゲン低下によって起きる様々な症状や臓器機能の低下と定義され、テストステロン補充療法 (ART) により改善させることができる。今回下垂体腫瘍術後に生じた性腺機能低下症候群に対する ART 加療中に診断された前立腺癌の1例を経験したので文献的考察¹⁻¹²⁾を交えて報告する。

症 例

患 者: 60歳, 男性

主 訴: 易疲労感

既往歴: 特記事項なし

家族歴: 父 前立腺癌

現病歴: 2010年視野障害にて前医を受診し, 精査にて下垂体腫瘍の診断に至った。

経鼻的腫瘍摘出術が施行され, 病理組織学的には macroadenoma の診断であり, 腺腫は残存したものの, 視野障害は消失した。残存腫瘍の大きさに変化なく経過観察の方針となっていた。

2012年春より易疲労感出現し, 精査目的で2012年6月当院内内分泌科を紹介受診された。

初診時現症: 身長 160 cm, 体重 65 kg, バイタルサ

インに特記すべき異常なし。

初診時検査所見: 血算・生化学は PSA: 4.4 ng/ml, LH 3.19 mIU/ml (1.26~10.05), FSH 5.32 mIU/ml (1.37~13.58), テストステロン 2.50 ng/ml (7.50<), および遊離テストステロンは 1.3 pg/ml (8.5<) と低値であった。

下垂体機能評価試験では, LH 負荷試験では正常反応, FSH 負荷試験ではわずかに低反応, GH 負荷試験では低反応を認めた。ACTH 負荷試験などその他内分泌試験に異常は認めず, 総合的に性腺機能低下症と診断された。

以後も易疲労感は継続したため, 2014年3月テストステロン補充療法 (ART) 開始となった。ART はテストステロンエナント酸エステル 250 mg (筋肉注射) を4週間隔で行った。遊離テストステロン値は 1.3 pg/ml (開始前)→2.9 pg/ml (開始後2カ月) と上昇を認めた。

ART 開始後2カ月で易疲労感は改善され, ART 継続の方針となった。

しかし, ART 開始から6カ月後の9月 PSA 9.5 ng/ml と上昇を認めたため, ART を中断し, 当科紹介となった。直腸診では前立腺は胡桃大で, 右葉に硬結を認め, 経直腸前立腺超音波検査では, 右葉に low echo

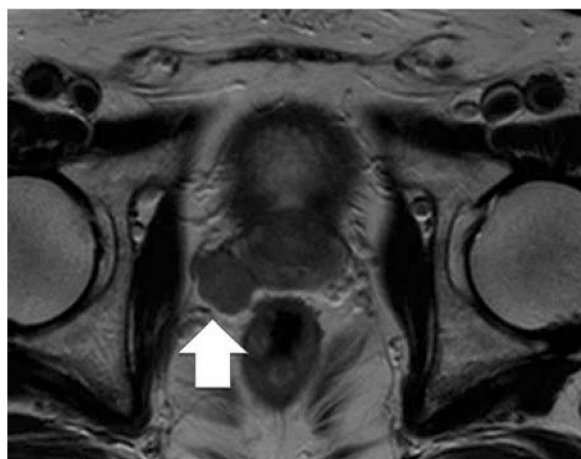


Fig. 1. MRI T2 showed tumor massively protruded from the capsule on right side in peripheral zone of prostate.

area を認めた。

MRI 検査では前立腺辺縁域右側に被膜から大きく突出する腫瘍を認め、T2WI で低信号、拡散低下を伴っており、前立腺癌を強く疑う所見を認めた (Fig. 1)。

局所進行性前立腺癌を疑い10月経直腸前立腺生検施行し、前立腺癌の診断、ステージング目的の全身CT、骨シンチでは明らかな転移なく、Gleason Score 4+5=9 cT3aN0M0 の前立腺癌と診断した。

2015年2月ロボット支援腹腔鏡下根治的前立腺全摘除術、リンパ節郭清を施行した。

病理組織学的に adenocarcinoma GS 4+5 pT3bN1 EPEI RM0 (摘出リンパ節18個中右内腸骨リンパ節に1個転移あり) の診断に至った。

ART は中止のままアジュバント治療なく経過観察を継続し、2017年11月現在、術後2年9カ月 PSA 再発なく経過している。遊離テストステロン値は術後1年で4.1 pg/ml と低値ではあるが上昇したまま維持されていた。また、初診時自覚していた易疲労感なども出現していない。

考 察

本症例は ART 中に局所進行性前立腺癌の診断に至り、根治的前立腺全摘除術を施行したところ、リンパ節転移を認めた前立腺癌の症例である。

ART を必要とする患者においては、臨床的に前立腺癌の診断、治療に特別な配慮が必要と考えられている¹⁻³⁾。

前立腺癌発症リスクに関しては、かつては ART がリスクを上昇させるのではないかと危惧があった。しかし2005年の Calof らによる ART 臨床試験のメタアナリシス⁴⁾によって ART は前立腺癌発症のリスクに影響しないことが示唆された。Marks らによる臨床

検体を用いた解析においても、ART によって性腺機能低下症男性の血清テストステロンは正常範囲まで上昇するが、前立腺組織内のテストステロンあるいはデヒドロテストステロン (DHT) は有意な上昇を示さず⁵⁾、理論的には ART が前立腺癌発症のリスクを上昇させないことを裏付けている。

一方、すでに前立腺癌を有する患者に対する ART については、前立腺癌の増悪を引き起こす、あるいは転移性前立腺癌の進行を早めるといった報告^{6,7)}が存在する。

そのため、臨床的には ART 開始前の前立腺癌スクリーニングが重要であり、各種ガイドラインで言及されている。Endocrine society guideline 2010³⁾ や EAU guidelines on Male hypogonadism²⁾ における ART 開始前の前立腺癌スクリーニングは、PSA のカットオフ値については通常の前立腺癌スクリーニングと同様であるものの、PSA スクリーニングに加えて直腸診を行うべきと推奨されている。

本邦における加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引き¹⁾における ART 開始前の前立腺癌スクリーニングでは、PSA 値に応じて、一般男性に比較して厳しい対応を求めている。PSA 値が2~4 ng/ml における ART の適応は慎重に検討する必要、PSA 4 ng/ml 以上では ART は避けるべきとしている。

その根拠の1つが Morgentaler の報告である⁸⁾。彼らは総テストステロン 300 ng/dl 以下もしくは遊離テストステロン 1.5 pg/ml 以下で、PSA 値が4 ng/ml 以下の患者345人 (年齢中央値58.9歳) に対して経直腸前立腺生検を行ったところ、全体では86人 (30.2%) に前立腺癌を検出したと報告しており、一般男性の前立腺癌検出率と比較して高いものであった。

これらの報告、ガイドラインに従えば本症例は ART 開始前に直腸診や経直腸前立腺生検を含めた十分な精査が必要であったと思われる。特に、ART を行う症例に関しては、各施設などで統一した治療方針を策定し、可能であればチームでの介入などを行い、前立腺癌スクリーニングの必要性を周知していく必要があると思われる。

前立腺癌根治療法後の ART についても論議の余地があり、根治的前立腺全摘除術後における ART については、各種ガイドラインで以下のごとく指針が示されている。EAU guidelines on male hypogonadism⁷⁾ では、Gleason <8 かつ、pT1-2 かつ、PSA <10 ng/ml を満たす根治的前立腺全摘除術後の症例では術後1年間の PSA 低下を確認したのちに再開可能、Endocrine society guideline 2010⁶⁾ では、症例によらず根治的前立腺全摘除術後2年間の PSA 低下を確認したのちに再開可能としており、いずれも根治療法で十分コントロールできた前立腺癌症例が対象となっていることに

Table 1. Reports of patients with LOH (late onset hypogonadism) syndrome who underwent ART was conducted after radical prostatectomy

Study	Year	Number of patients	Follow up (month)	%pGS≤8	Pre-ART PSA (ng/ml)	%RM1	%PSA elevation
Kaufman ⁹⁾	2004	7	24	0.0	<0.1	14.3	0.0
Agarwal ¹⁰⁾	2006	10	19	10.0	<0.1	N.S.	0.0
Khera ¹¹⁾	2009	57	13	7.0	0.005	0.0	0.0
Pastuszak ¹²⁾	2013						
Total		103	27.5	10.7	0.004	16.5	4.0
Non-high risk		77 (74.8%)	28.1	0.0	0.004	0.0	0.0
High risk*		26 (25.2%)	26.3	42.3	0.004	65.4	15.0

pGS: pathological Gleason score, ART: testosterone replacement therapy, RM1: positive surgical margin.

* pGS≤8, RM1, or Lymph node involvement after radical prostatectomy.

注意が必要である。実際に根治的前立腺全摘除術後に ART を施行した症例の報告を見てみると (Table 1), 全摘除術標本の病理所見が比較的良好で, かつ術後 PSA 値が十分低下している症例を選択し ART を施行しているものがほとんどである。そのような症例ではフォローアップ期間は 2 年未満と短いものの, 生化学的再発は報告されていない⁹⁻¹¹⁾。これに対し Pastuszak らは, 全摘除術標本の病理検査で, ① Gleason score 8 以上, ②切除断端陽性, ③リンパ節転移陽性のいずれかに該当する症例を high risk と定め, それ以外の non-high risk 症例と術後 ART の成績を比較したところ, non-high risk 症例に関してはそれまでの報告と同様, 約 2 年間のフォローアップ期間中に生化学的再発を来したものはなかったが, high risk 症例に関しては 15% に生化学的再発がみられたと報告している¹²⁾。

本症例は, 切除標本における Gleason score が 4+5 と高く, また pT3b かつ pN1 の症例であり, 病理組織学的に再発リスクの高い症例であり, 術後 PSA 値は低値となったものの, ART 再開をしない方針とした。術後 2 年間 PSA 値は低値を維持しており, 性腺機能低下症症状が再発した際は患者と十分な協議をしたうえで再開を行うか否かを判断したいと考える。

結 語

下垂体腺腫術後に性腺機能低下症と診断され, ART 療法施行中に見つかった前立腺癌に対し, ロボット支援前立腺全摘除術を施行し, 術後 2 年再発なく推移している 1 例を経験した。ART 開始前の十分な前立腺癌スクリーニングが重要であり, 前立腺癌根治療法後の ART 再開については慎重に検討する必要がある。

本症例の要旨は, 第 232 回日本泌尿器科学会関西地方会で発表した。

文 献

1) 日本泌尿器科学会, 日本 Men's Health 医学会

「LOH 症候群診療ガイドライン」検討ワーキング委員会/編: LOH 症候群 加齢男性性腺機能低下症候群 診療の手引き p 32-33 株式会社じほう, 東京, 2007

- 2) Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al.: Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **95**: 2536-2559, 2010
- 3) Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, et al.: EAU guidelines on Male hypogonadism. *European Association of Urology* 2016 <http://www.uroweb.org>
- 4) Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al.: Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **60**: 1451-1457, 2005
- 5) Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, et al.: Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* **296**: 2351-2361, 2006
- 6) Prout GR Jr and Brewer WR: Response of men with advanced prostatic carcinoma to exogenous administration of testosterone. *Cancer* **20**: 1871-1878, 1967
- 7) Fowler JE Jr and Whitmore WF Jr: The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* **126**: 372-375, 1981
- 8) Morgentaler A and Rhoden EL: Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/ml or less. *Urology* **68**: 1263-1267, 2006
- 9) Kaufman JM and Graydon RJ: Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* **172**: 920-922, 2004
- 10) Agarwal PK and Oefelein MG: Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol* **173**: 533-536, 2005
- 11) Khera M, Grober ED, Najari B, et al.: Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *J Sex Med* **6**: 1165-1170, 2009
- 12) Pastuszak AW, Pearlman AM, Lai WS, et al.: Testosterone replacement therapy in patients with prostate

cancer after radical prostatectomy. J Urol **190**: 639–644, 2013

(Received on May 23, 2018)
(Accepted on August 4, 2018)